

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

DIE ELIMINATION VON HYDROXYÄTHYLSTÄRKE (HÄS) 450/0,7
BEI PATIENTEN MIT UNTERSCHIEDLICHER NIERENFUNKTION

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

den Medizinischen Fachbereichen vorgelegt von

Jutta Vogt
aus Mainz

Mainz 1979



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552619_0045

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

DIE ELIMINATION VON HYDROXYÄTHYLSTÄRKE (HES) 450/0,7
BEI PATIENTEN MIT UNTERSCHIEDLICHER NIERENFUNKTION

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

den Medizinischen Fachbereichen vorgelegt von

Jutta Vogt
aus Mainz

Mainz 1979



Fachbereichsdekan:	Professor Dr. E. Straub
1. Gutachter	Professor Dr. H. Köhler
2. Gutachter	Professor Dr. A. Distler

Tag der mündlichen Prüfung: 25. April 1979

MEINER MUTTER UND MEINEN BRÜDERN

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
2. PATIENTEN UND METHODEN	4
2.1. Einteilung der Patienten nach ihrer Nierenfunktion	
2.2. Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (GFR)	8
2.2.1. ^{51}Cr -EDTA-Clearance	
2.2.2. Kombinierte Kreatinin-Harnstoff-Clearance	
2.3. Versuchsanordnung	9
2.4. Bestimmung der Hydroxyäthylstärke im Serum und Urin	10
2.5. Bestimmung der Serumamylase	12
2.6. Statistische Angaben	13
3. ERGEBNISSE	15
3.1. Hydroxyäthylstärkeausscheidung im Urin	
3.2. Eliminationshalbwertszeit von Hydroxyäthylstärke (HÄS) 450/0,7 nach einmaliger Infusion von 30 g HÄS 450/0,7	19
3.3. Verhalten der Serumamylase	23
3.4. Hydroxyäthylstärkekonzentrationen im Serum nach wiederholter Infusion	26
3.5. Verhalten der Serumamylase nach wiederholter Infusion von Hydroxyäthylstärke	28
3.6. Hydroxyäthylstärkekonzentration im Serum während der Hämodialyse	29

		<u>Seite</u>
4.	DISKUSSION	31
4.1.	Ausscheidung von Hydroxyäthylstärke bei Patienten mit unterschiedlicher Nierenfunktion	
4.2.	Eliminationshalbwertszeit von Hydroxyäthylstärke bei Patienten mit unterschiedlicher Nierenfunktion	33
4.3.	Einfluß der Serumamylase auf die Elimination von Hydroxyäthylstärke	36
4.4.	Die wiederholte Gabe von Hydroxyäthylstärke	38
5.	ZUSAMMENFASSUNG	40
6.	LITERATURVERZEICHNIS	42

1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Das Plasmaersatzmittel Hydroxyäthylstärke (HAS) 450/0,7 ist ein künstliches Kolloid. Hydroxyäthylstärke wird aus wachsartigen Stärken mit einem hohen Amylopectin-gehalt (Sorghum, Mais, Reis) hergestellt. Über einen säurehydrolytischen Abbau entsteht Amylopectin-Hydro-lysat, das anschließend mit Äthylenoxyd hydroxyäthy-liert wird. Die anfallenden Nebenprodukte Äthylen-glykol und 2-Chloräthanol werden extrahiert. Abbildung 1 zeigt die Molekularstruktur von Hydroxy-äthylstärke.

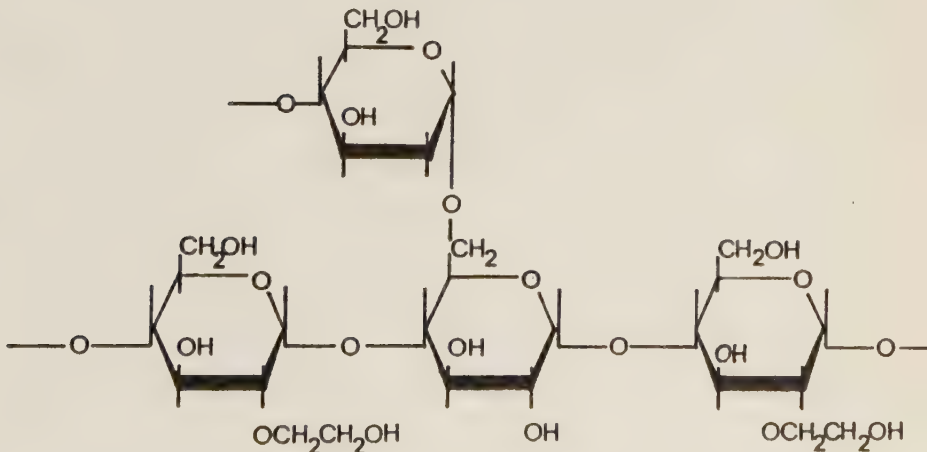


Abbildung 1:

Molekularstruktur von Hydroxyäthylstärke

HÄS wird wie native Stärke durch die Serum-Amylase intravasal abgebaut. Die Spaltung erfolgt an der 1-4 glykosidischen Bindung. Mit zunehmendem Hydroxyäthylierungsgrad nimmt die Abbaugeschwindigkeit ab. So beträgt die Halbwertszeit von nativer Stärke ca. 15 min, bei einem Hydroxyäthylierungsgrad über 0,7 nimmt sie beträchtlich zu, so daß dann ein effektiver Volumenersatz gewährleistet ist(16).

Nachdem Wiedersheim(18) 1957 über ein stabiles Stärkederivat berichtet hatte, testeten Walton und Thompson(16) eine Vielzahl von Stärkepräparationen mit unterschiedlichem Hydroxyäthylierungsgrad, um diejenige mit den besten pharmakologischen Eigenschaften zu ermitteln. Im Tierexperiment, vorwiegend am Hund, ließ sich zeigen, daß Hydroxyäthylstärke mit einem Substitutionsgrad von 0,6-0,8 (d. h. 10 Glucose-Einheiten tragen durchschnittlich 6-8 Hydroxyäthylgruppen) zu einer mit Dextran 60 vergleichbaren intravasalen Verweildauer führt. Diese Hydroxyäthylstärke ist seit 1973 in den USA und seit 1974 in der BRD im Handel und ist auch Gegenstand der vorliegenden Untersuchung. In der Zwischenzeit wurden allerdings weitere kolloidale Plasmaersatzmittel auf Stärkebasis entwickelt, die sich im Molekulargewicht und im Hydroxyäthylierungsgrad unterscheiden.

Plasmaersatzmittel werden bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in den gleichen Situationen eingesetzt wie auch bei Patienten ohne Nierenerkrankung. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ist die Hypovolämie, die im Verlaufe einer Hämodialyse auftreten kann, eine besonders häufige Indikation. Weil kolloidale Plasmaersatzmittel, und auch Hydroxy-Äthylstärke, teilweise renal eliminiert werden, interessiert die Frage, inwieweit sich die Elimination bei eingeschränkter Nierenfunktion ändert. Zur Klärung dieser Frage untersuchten wir die Elimination von HES 450/0,7 bei Patienten mit unterschiedlicher Nierenfunktion. Die glomerulären Filtrationsraten variierten zwischen 0 und 117 ml/min. In der vorliegenden Arbeit interessierten vor allem folgende Fragen:

1. Wie groß ist der Anteil der renalen HES-Exkretion bei unterschiedlicher Nierenfunktion?
2. Wie verhält sich die Eliminations-Halbwertszeit ($t_{1/2}$) bei Patienten mit unterschiedlicher Nierenfunktion?
3. Von welchem Grad der Nierenfunktionseinschränkung an ändert sich die Eliminations-Halbwertszeit?
4. Ergeben sich Konsequenzen für die Therapie?

2. PATIENTEN UND METHODEN

2.1. Einteilung der Patienten nach ihrer Nierenfunktion

Bei 43 Patienten, deren Nierenfunktion im Rahmen der Diagnostik oder als Verlaufskontrolle bestimmt wurde, wurde anschließend die Elimination von Hydroxyäthylstärke(HÄS) 450/0,7 untersucht. Die Verteilung der 43 Patienten auf die einzelnen Clearancebereiche war folgendermaßen:

8 Patienten mit einer mittleren glomerulären Filtrationsrate(GFR) von $0,32 \pm 0,15$ ml/min ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) wurden zwischen 31 und 72 Monaten chronisch hämodialysiert.

5 Patienten mit einer GFR von $1,16 \pm 0,19$ ml/min waren erst wenige Wochen(2-10 Wochen) dialysepflichtig. Sie wurden im Trainingszentrum für die Hämodialyse vorbereitet.

Bei 9 Patienten betrug die GFR 2-10 ml/min.

5 Patienten hatten eine GFR im Bereich von 11-30 ml/min.

Weitere 6 Patienten hatten eine GFR von 31-60 ml/min.

Bei 10 Patienten mit einer GFR von über 90 ml/min lag keine Nierenerkrankung vor.

Unter den 43 Patienten waren 20 Frauen und 23 Männer.

Im einzelnen lagen die folgenden Erkrankungen bei den untersuchten 43 Patienten vor(Tabelle 1):

Tabelle 1:

Glomerulusfiltrat, Serum-Kreatinin und Art der Nieren-
erkrankung bei 43 Patienten. Bei den Patienten 1-13
handelt es sich um prädialytische Kreatininwerte.

Patienten	GFR (ml/min)	Serum- kreatinin (mg/100ml)	Diagnose
1 w	0,0	14,5	Analgetikanephropathie
2 w	0,0	10,5	Pyelonephritis
3 w	0,0	10,4	Glomerulonephritis
4 m	0,05	15,2	Glomerulonephritis
5 w	0,1	15,0	Glomerulonephritis
6 w	0,43	12,7	Glomerulonephritis
7 m	0,5	13,0	Glomerulonephritis
8 w	0,5	8,2	Glomerulonephritis
9 m	0,7	10,2	Terminale Nierenin- suffizienz unklarer Genese
10 w	0,7	10,4	Pyelonephritis
11 m	1,7	10,7	Analgetikanephropathie
12 m	1,5	10,4	Gichtniere
13 w	1,5	6,5	Terminale Niereninsuf- fizienz unklarer Genese
14 m	2,0	11,0	Plasmocytomniere
15 m	2,0	14,6	Glomerulonephritis
16 m	3,0	12,5	Glomerulonephritis

Patienten	GFR (ml/min)	Serum- kreatinin (mg/100ml)	Diagnose
17 m	3,7	10,1	Morbus Wegener
18 w	4,3	8,6	Pyelonephritis
19 w	5,0	9,8	Schrumpfnieren unklarer Genese
20 m	6,0	8,1	Glomerulonephritis
21 m	6,8	7,0	Schrumpfnieren unklarer Genese
22 w	8,7	9,4	Pyelonephritis
23 w	15,8	10,8	Analgetikanephropathie
24 m	23,4	2,2	Niereninsuffizienz unklarer Genese
25 m	24,6	3,1	Nephrosklerose
26 m	28,0	2,1	Nephrosklerose
27 m	30,0	2,2	Niereninsuffizienz unklarer Genese
28 w	32,0	1,3	Pyelonephritis
29 w	39,0	1,0	Nephrosklerose
30 w	41,9	1,4	Maligne Hypertonie
31 m	48,0	1,0	Niereninsuffizienz unklarer Genese
32 w	52,0	1,3	Nephrosklerose
33 m	60,0	1,3	Niereninsuffizienz unklarer Genese

Patienten	GFR (ml/min)	Serum- kreatinin (mg/100ml)	Diagnose
34 m	90,0	1,0	
35 w	91,0	1,1	
36 m	92,0	1,0	
37 w	102,0	0,8	keine Erkrankungen der Nieren und der ableitenden Harnwege
38 w	108,0	1,0	
39 m	108,7	1,0	
40 w	111,0	0,8	
41 m	114,0	1,0	
42 m	114,0	0,6	
43 m	117,0	1,0	

2.2. Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (GFR)

2.2.1. ^{51}Cr -EDTA-Clearance

Die GFR wurde mit der ^{51}Cr -EDTA-Clearance bestimmt. ^{51}Cr -EDTA wird fast ausschließlich renal eliminiert. Nach einer Leerblutentnahme wird ^{51}Cr -EDTA intravenös injiziert und nach 120, 150, 180 und 210 Minuten am gegenüberliegenden Arm 10 ml Venenblut entnommen. Die ^{51}Cr -EDTA-Aktivität in den einzelnen Blutproben wird bestimmt und aus dem Abfall mit Hilfe eines Computerprogrammes neben anderen Daten die Clearance bzw. die Totalclearance errechnet (4).

2.2.2. Kombinierte Kreatinin-Harnstoff-Clearance

Bei den Hämodialysepatienten wurde die Nierenrestfunktion mit Hilfe der kombinierten Kreatinin-Harnstoff-Clearance bestimmt, die bei geringer Nierenrestfunktion genauere Werte als die Isotopen-Clearance liefert (13). Die Kreatinin-Clearance für sich alleine wird in diesem Bereich meist etwas zu hoch ermittelt, die Harnstoff-Clearance ergibt zu niedrige Werte. Die Patienten wurden aufgefordert, innerhalb einer Stunde nach Dialyseende die Blase vollständig zu entleeren und diesen Urin zu verwerfen. Danach wurde über 3 Tage der Urin vollständig gesammelt. Aus diesem Urin wurden Kreatinin und Harnstoff bestimmt. Vor und nach Beendigung der Sammelperiode wurden je 5 ml Venenblut zur Bestimmung von Harnstoff und Kreatinin im Serum abgenommen. Durch Extrapolation dieser beiden Serumwerte auf die Mitte der Sammelperiode wurde eine Serumkonzentration zur Errechnung der Clearance geschätzt. Kreatinin-Clearance und Harnstoff-Clearance wurden aus diesen Werten getrennt errechnet und daraus das arithmetische Mittel gebildet.

2.3. Versuchsanordnung

Nach Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate infundierten wir 500 ml 6% Hydroxyäthylstärke(HES) 450/0,7. Die infundierte Lösung(500 ml) hatte folgende Zusammensetzung:

30 g Hydroxyäthylstärke, 154 mval Na^+ /l und 154 mval Cl^- /l
Die Chargennummern waren: 2829 und 2831.

Vor Infusionsbeginn wurde Venenblut entnommen und dann nach 60, 90, 120, 180, 240, 360, 480, 720, 1200, 1440, 1800, 2160, 2640 und 2880 Minuten. Aus jeder Probe wurden die Hydroxyäthylstärkekonzentration im Serum und die Serumamylaseaktivität bestimmt. Zwischen Infusionsbeginn und Infusionsende lagen 60 Minuten.

Die Patienten wurden vor Infusionsbeginn aufgefordert, ihre Blase vollständig zu entleeren. Der Urin wurde dann bis zur 12. Stunde, von der 12. - 36. Stunde und von der 36. - 48. Stunde gesammelt.

Außerdem erhielten 8 chronisch hämodialysierte Patienten zu Dialysebeginn 500 ml HES 450/0,7 in 30 min.

Die Blutentnahmen erfolgten vor Dialysebeginn, nach 30, 90, 150, 270, 390 und 570 Minuten.

Weitere 4 Hämodialysepatienten erhielten jeweils zu Beginn der Hämodialyse 2 x wöchentlich 30 g HES 450/0,7. 1 Patient wurde nur 1 x wöchentlich dialysiert und erhielt dementsprechend nur 1 x 30 g HES 450/0,7 pro Woche.

Diese wiederholte Gabe von HES 450/0,7 wurde über 6 Wochen durchgeführt, wobei jeweils vor Dialysebeginn und am Ende der Dialyse die Blutentnahmen erfolgten.

2.4. Bestimmung der Hydroxyäthylstärke im Serum und Urin

Der Nachweis der Hydroxyäthylstärke im Serum und im Urin erfolgt nach der Anthronmethode (14).

Aufarbeitung der Plasmaproben

Die Enteiweißung der Proben wurde mit Zinksulfat und Bariumhydroxid vorgenommen. Die Gesamtkohlenhydrate wurden nach der Anthronmethode, die Glucose enzymatisch und die Hydroxyäthylstärke aus der Differenz bestimmt.

Enteiweißungs-Reagenzien:

12,5 g Zinksulfat-Heptahydrat werden in 250 ml aqua dest. gelöst. 9,5 g Bariumhydroxid werden in 200 ml aqua dest. suspendiert und bei 50°C ca. 2 Tage belassen. Nach dem Abkühlen wird dekantiert und mit der Zinksulfatlösung gegen Phenolphthalein titriert. Die Lösungen werden auf $\pm 2\%$ gegeneinander eingestellt.

Anthron-Reagenz

250 mg Anthron und 5,0 g Thioharnstoff werden in 500 ml 72% Schwefelsäure bei ca. 50-70°C gelöst. Das Reagenz ist bei + 4°C über einen Monat haltbar.

Glucose-Test-Set

Der Blutzuckergehalt wurde nach der GOD-Perid-Methode der Firma Boehringer/Mannheim bestimmt.

Die Plasmaproben (ca. 1,5 ml) wurden zentrifugiert, dann 1,0 ml in ein Zentrifugenglas überführt, nacheinander mit 5,0 ml aqua dest., 2,0 ml Bariumhydroxidlösung und 2,0 ml Zinksulfatlösung versetzt, kurze Zeit stehengelassen und dann zentrifugiert. Vom Überstand wurden 0,6 ml zur Konzentrationsbestimmung verwendet.

Konzentrationsbestimmung

Durch Erhitzen mit Säure werden Polysaccharide zu Monosacchariden hydrolysiert. Aus diesen Monosacchariden entsteht durch Wasserentzug ein Furanderivat, das mit Anthron zu einem intensiv gefärbten Farbstoff kondensiert. Das Absorptionsmaximum dieses Farbstoffes liegt um 620 nm. Kohlehydrate, die sich von Aldosen bzw. Ketosen ableiten, werden mit diesem Verfahren erfaßt.

Zur Bestimmung der Gesamtkohlenhydrate werden 100 µl enteiweißtes Plasma mit 3,0 ml Anthron-Reagenz versetzt, 15 min bei $100 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ entwickelt und dann sofort in Eiswasser gestellt. Anschließend wird die Extinktion bei 620 nm gegen den Reagenzleerwert gemessen. Die Extinktion bleibt 30 min stabil. Der Blutzuckergehalt wird bestimmt, indem man 100 µl Überstand mit 5,0 GOD-Perid-Reagenz mischt und nach 30 min die Extinktion bei 640 nm gegen den Leerwert mißt. Bei den Analysen wurden ein HÄS-Standard($c=0,5 \text{ g/l}$) und ein Glucose-Standard($c=0,1 \text{ g/l}$) mitgeführt, die jede Woche frisch angesetzt und nach Gebrauch eingefroren wurden. Alle Proben wurden doppelt bestimmt.

2.5. Bestimmung der Serumamylase

Da die Serumamylase das abbauende Enzym für Stärke und damit auch für Hydroxyäthylstärke ist, bestimmten wir aus jeder Serumprobe die Amylaseaktivität. Wir verwendeten den Merckotest^R Artikel-Nr. 3301, eine Bestimmung in Anlehnung an die Methode von Street und Close(15).

2.6. Statistische Angaben

Errechnung der Eliminationshalbwertszeit

Der Mittelwert der Serumkonzentrationen wurde für jeden Patienten halblogarithmisch aufgetragen und aus der Phase des exponentiellen Abfalles die jeweilige Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) errechnet. Dazu wurden mit Hilfe einer Regressionsanalyse (Methode der kleinsten Fehlerquadrate) die Konstanten c_0 und k_2 bestimmt, so daß

$$c = c_0 \cdot e^{k_2 \cdot t} \quad (1)$$

den Kurvenverlauf approximiert.

Dabei bedeutet: c = Konzentration,

c_0 = Konzentration zum Zeitpunkt 0,

e = 2,573

k_2 = Eliminationskonstante,

t = Zeit.

Die Eliminationshalbwertszeit läßt sich dann folgendermaßen errechnen:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_2} \quad (2)$$

Außerdem wurde mit der Regressionsanalyse überprüft, ob zwischen den zwei Variablen - H S-Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) und der GFR - ein Zusammenhang besteht. Ein solcher Zusammenhang kann dann als gesichert gelten, wenn der errechnete Korrelationskoeffizient (r) größer als ein tabellarischer Schwellenwert ist. Die Variablen wurden je nach Verteilung transformiert und derjenige Zusammenhang angenommen, der den höchsten Korrelationskoeffizienten ergab.

Um Unterschiede der Mittelwerte zwischen den einzelnen Gruppen zu überprüfen, wurde eine einfache Varianzanalyse mit anschließendem Scheffé-Test durchgeführt. Die errechneten Mittelwerte ($\bar{x}$) wurden mit der Standardabweichung des Mittelwertes (SEM) angegeben.

3. ERGEBNISSE

3.1. Hydroxyäthylstärkeausscheidung im Urin

Im Urin von Patienten mit normaler Nierenfunktion liegen sich nach 12 Stunden 12% der zugeführten Hydroxyäthylstärke(30 g) nachweisen, nach 24 Stunden waren es 17% und nach 48 Stunden waren es ca. 20%.

Die Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionseinschränkung(GFR = 31-61 ml/min) unterschieden sich dabei nicht von den Patienten mit normaler Nierenfunktion. Unterhalb eines Glomerulusfiltrates von 30 ml/min nahm die Hydroxyäthylstärkeausscheidung im Urin dann mit zunehmender Niereninsuffizienz ab.

Bei den Hemodialysepatienten(GFR = 0,5-2 ml/min) wurden im 12 Stunden-Urin 1%, im 24 Stunden-Urin 2% und im kumulativen 48 Stunden-Urin insgesamt 3% der zugeführten Hydroxyäthylstärkemenge nachgewiesen.

Zwischen Glomerulusfiltrat(GFR) und H₂G-Exkretion im Urin bestand vorwiegend für die ersten 12 Stunden eine Beziehung(Abbildung 2).

Im Unterschied dazu war die Hydroxyäthylstärkeexkretion in der Sammelperiode zwischen der 24. und der 48. Stunde bei Patienten mit hochgradiger Niereninsuffizienz (GFR = 2-10 ml/min) gegenüber den Patienten mit normaler Nierenfunktion nahezu unverändert(Abbildung 2 und Tabelle 2).

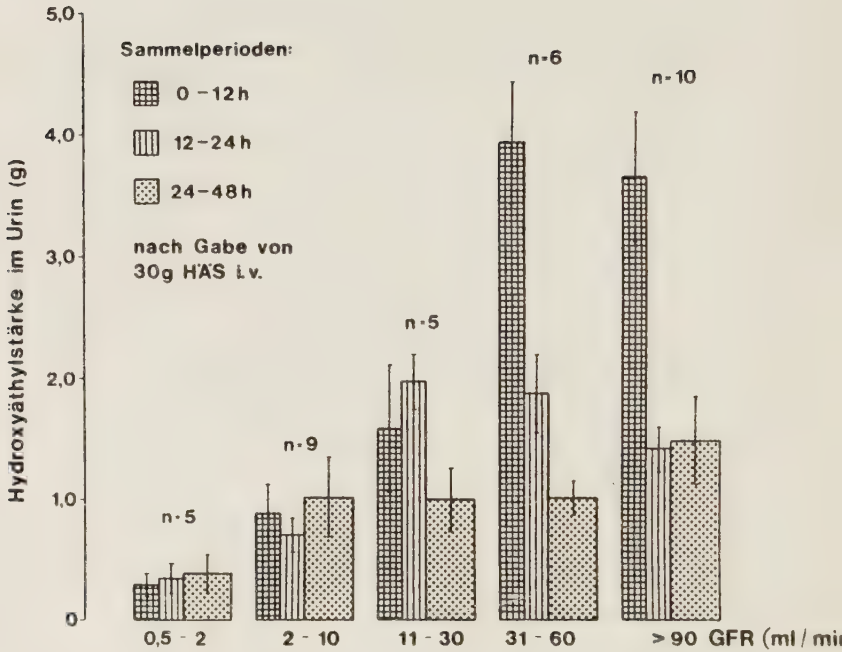


Abbildung 2:

Hydroxyäthylstärke im Urin(g) nach Gabe von 30 g H₂S 450/0, verteilt auf die einzelnen Clearancebereiche und Sammelperioden.

Tabelle 2:

Hydroxyäthylstärkeausscheidung im Urin in Abhängigkeit von der GFR. In Klammern ist die kumulative H S-Exkretion in % angegeben. Bei den Patienten mit einer GFR zwischen 0,5 und 2,0 ml/min handelt es sich um Dialysepatienten. Sie wurden erst wenige Wochen (2-10 Wochen) mit der Hemodialyse behandelt.

GFR	n	H S im Urin			Sammel-
(ml/min)		$\bar{x}$	SEM	(%)	periode
		(g)			(Stunde)
0,5-2	5	0,29	0,11	(0,98)	0-12
		0,64	0,13	(2,21)	0-24
		0,92	0,15	(3,14)	0-48
2-10	9	0,87	0,22	(2,92)	0-12
		1,57	0,28	(4,62)	0-24
		2,62	0,34	(8,11)	0-48
11-30	5	1,58	0,53	(5,29)	0-12
		3,55	0,61	(14,09)	0-24
		4,54	0,72	(17,41)	0-48
31-60	6	3,93	0,49	(13,09)	0-12
		5,80	0,51	(19,35)	0-24
		6,81	0,58	(22,72)	0-48
90-117	10	3,64	0,55	(12,10)	0-12
		5,04	0,59	(16,40)	0-24
		6,52	0,61	(19,01)	0-48

3.2. Eliminationshalbwertszeit von Hydroxyäthylstärke(HÄS) 450/0,7 nach einmaliger Infusion von 30 g HÄS 450/0,7

Die Eliminationshalbwertszeit von Hydroxyäthylstärke 450/0,7 betrug bei nierengesunden Patienten ca. 1,5 Tage. Sie blieb über einen weiten Clearancebereich unverändert. Auch bei Patienten mit einer GFR unter 30 ml/min, bei denen die HÄS-Exkretion im Urin schon eingeschränkt war, zeigte sich keine Zunahme der HÄS-Halbwertszeit (Tabelle 3, Abbildung 4).

Eine verzögerte Eliminationshalbwertszeit ließ sich erst bei Patienten mit einer GFR unter 2 ml/min feststellen. Diese Patienten wurden dialysiert. Bei Patienten mit einer mittleren GFR von 1,16 ml/min, die erst wenige Wochen (2-10 Wochen) dialysiert wurden, betrug die Eliminationshalbwertszeit im Mittel 2 Tage.

Bei Patienten, die schon mehrere Jahre dialysiert wurden (31-72 Monate), war die Eliminationshalbwertszeit mit 89,5 Stunden annähernd doppelt so lang. Die GFR dieser Patienten betrug im Mittel 0,32 ml/min. (Tabelle 3, Abbildungen 3 und 4).

Tabelle 3:

Eliminationshalbwertszeit von Hydroxyäthylstärke 450/0,7
bei 43 Patienten mit unterschiedlicher Nierenfunktion

GFR (ml/min)	n	$\bar{x}$ (min)	SEM	$\bar{x}$ (h)
$0,32 \pm 0,15$	8	5310	581	88,5
$1,16 \pm 0,19$	5	2840	383	47,3
2 - 10	9	1956	176	32,6
11 - 30	5	2095	280	34,9
31 - 60	6	1965	226	32,7
90 - 117	10	2237	193	37,2

Das Säulendiagramm (Abbildung 3) verdeutlicht, daß die Eliminationshalbwertszeit von H³⁵S 450/0,7 erst unterhalb einer GFR von 2 ml/min verlängert ist. Die Eliminationshalbwertszeit ist bei Hemodialysepatienten vergleichsweise wenig verlängert und nimmt bei Zentrumsdialysepatienten, die seit mehreren Jahren dialysiert wurden, dann auf über das Doppelte zu.

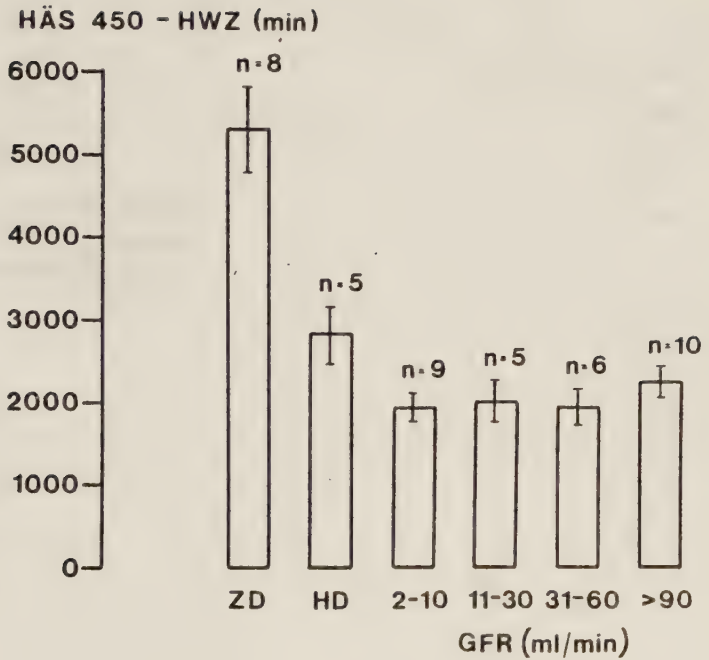


Abbildung 3:

Die Eliminationshalbwertszeit (min) von HÄS 450/0,7 bei Patienten mit unterschiedlicher GFR.

3.3. Verhalten der Serumamylase

Vor der Gabe von Hydroxyäthylstärke und über die folgenden 48 Stunden wurde die Serumamylase bestimmt. Dabei fanden sich bei den Patienten mit Nierenerkrankungen entsprechend der Nierenfunktionseinschränkung höhere Werte. Die Beziehung zwischen Serumamylase und Glomerulusfiltrat ließ sich am besten durch eine abfallende e-Funktion charakterisieren:

$$\alpha\text{-Amylase} = 165,5 \times e^{-0,0059 \times \text{GFR}} \quad (3)$$

Für diese Beziehung ergab sich ein Korrelationskoeffizient von $r = 0,529$.

Zwischen Hydroxyäthylstärke-Eliminationshalbwertszeit und Serumamylase-Aktivität bestand dagegen keine signifikante Korrelation ($r = -0,11$; n. s.).

Im Anschluß an die HES-Infusion kam es unabhängig von der Nierenfunktion zu einem signifikanten Anstieg der Serumamylase auf über das Doppelte des Ausgangswertes ($p < 0,01$). Das Maximum des Anstiegs lag zwischen der 12. und 24. Stunde. Die Serumamylase blieb bei Patienten mit eingeschränkter GFR länger erhöht als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (Tabelle 4, Abbildung 5).

Tabelle 4:

Verhalten der Serumamylase nach Infusion von
500 ml 6% H₂S 450/0,7 (30 g Hydroxyäthylstärke).

GFR (ml/min)	n	Serumamylase(U/l)		Zeit nach In- fusionsbeginn (h)
		$\bar{x}$	SEM	
0,5-2	5	168	37	0
		285	68	12
		328	111	24
		323	112	48
2-10	9	221	54	0
		322	78	12
		422	89	24
		372	86	48
11-30	5	137	46	0
		216	25	12
		278	63	24
		223	59	48
31-60	6	109	16	0
		246	27	12
		257	20	24
		249	36	48
90-117	10	105	24	0
		266	55	12
		291	61	24
		211	33	48

α - Amylase i.S. (U/l)

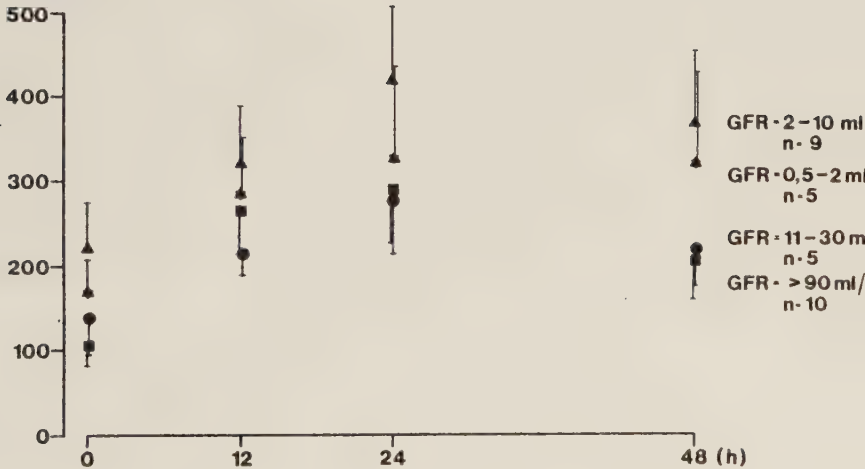


Abbildung 5:

α -Amylase im Serum nach einmaliger Infusion von 500 ml 6% H₂S 450/0,7 bei Patienten mit unterschiedlicher Nierenfunktion.

3.4. Hydroxyäthylstärkekonzentrationen im Serum nach wiederholter Infusion

5 Patienten der Zentrumsdialyse erhielten zu Beginn jeder H⁺modialyse 500 ml 6% H⁺S 450/0,7, d. h. 2 x 30 g Hydroxyäthylstärke pro Woche. Ein Patient wurde nur einmal pro Woche dialysiert und erhielt dadurch auch nur einmal wöchentlich 30 g Hydroxyäthylstärke.

Die Hydroxyäthylstärkekonzentration i. S. und die Serumamylaseaktivität wurden über einen Zeitraum von 6 Wochen kontrolliert. Mit jeder Infusion kam es zum weiteren Anstieg der H⁺S-Konzentration i. S., bis sich nach ca. 4 Wochen ein Gleichgewicht bei Werten um 14 g/l am Dialyseanfang und 20 g/l am Dialyseende eingependelt hatte. Nach der 6. Woche betrug die mittlere H⁺S-Konzentration im Serum $19,9 \pm 0,9$ g/l.

Bei dem Patienten, der nur einmal wöchentlich 30 g H⁺S erhielt, kam es zur langsamen Zunahme der Serumkonzentrationen, die jedoch während der gesamten Beobachtungszeit unter 8 g/l lagen. Bei diesem Patienten war die Nierenrestfunktion mit einer GFR von 4,1 ml/min vergleichsweise gut (Abbildung 6).

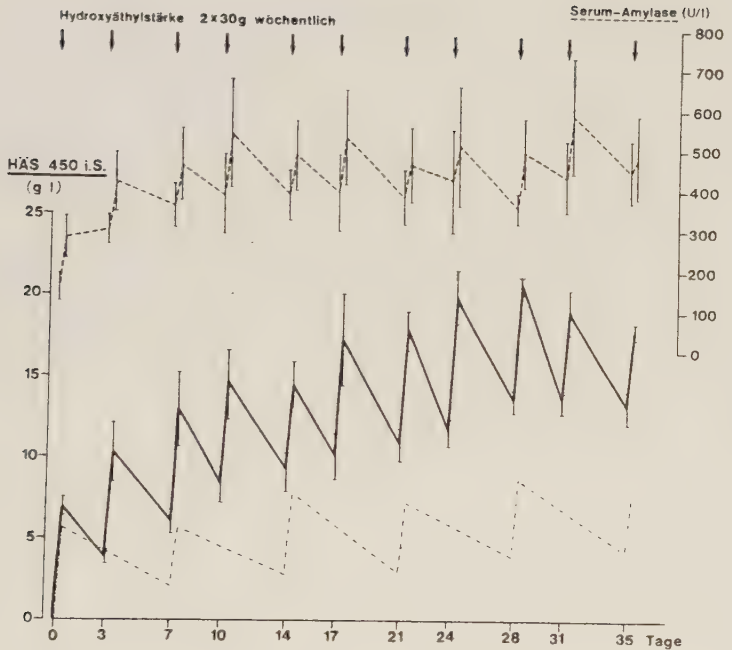


Abbildung 6:

Hydroxyäthylstärkekonzentration i. S. (—) und Serumamylaseaktivität (---) bei 5 Zentrumsdialysepatienten, die jeweils vor Beginn einer Dialyse 500 ml 6% Hydroxyäthylstärke 450/0,7 erhielten. Die HÄS-Konzentration eines Patienten mit guter Nierenrestfunktion, der nur einmal wöchentlich 500 ml 6% HÄS 450/0,7 erhielt, wurde gesondert dargestellt (-.-.-.).

3.5. Verhalten der Serumamylase nach wiederholter Infusion von Hydroxyäthylstärke

Bei 5 Dialysepatienten betrug vor der ersten Hydroxy-
äthylstärke-Infusion die α -Amylaseaktivität i. S.
 176 ± 19 U/l. Die Serumamylaseaktivität wurde bei jedem
Patienten über 6 Wochen jeweils vor Infusionsbeginn
am Anfang der Dialyse und am Ende der Dialyse, ca. 570
Minuten nach Infusionsbeginn, bestimmt.

Im Unterschied zur Serumkonzentration von Hydroxyäthyl-
stärke stellte sich schon nach der 4. Infusion, also
nach ca. 2 Wochen, ein Gleichgewicht ein. Am Ende der
6-wöchentlichen Beobachtungsperiode wurden durchschnitt-
liche Amylaseaktivitäten von 508 ± 97 U/l erreicht.
(Abbildung 6)

3. 6. Hydroxyäthylstärkekonzentration im Serum während der Hämodialyse

Bei 8 Zentrumsdialysepatienten wurde das Verhalten der HES-Konzentration im Serum nach einmaliger Infusion von 500 ml 6% Hydroxyäthylstärke 450/0,7 untersucht. Nach Infusionsende lag die Serumkonzentration der Hydroxyäthylstärke bei $7,7 \pm 1,0$ g/l. Die Infusionsdauer betrug 30 Minuten. 6 Stunden später, am Ende der Hämodialyse, lag die Konzentration nahezu unverändert bei $7,1 \pm 1,3$ g/l. Während der Dialyse kam es wohl infolge des individuellen, dialysbedingten Flüssigkeitsentzugs zu Konzentrationsschwankungen der Hydroxyäthylstärke (Abbildung 7).

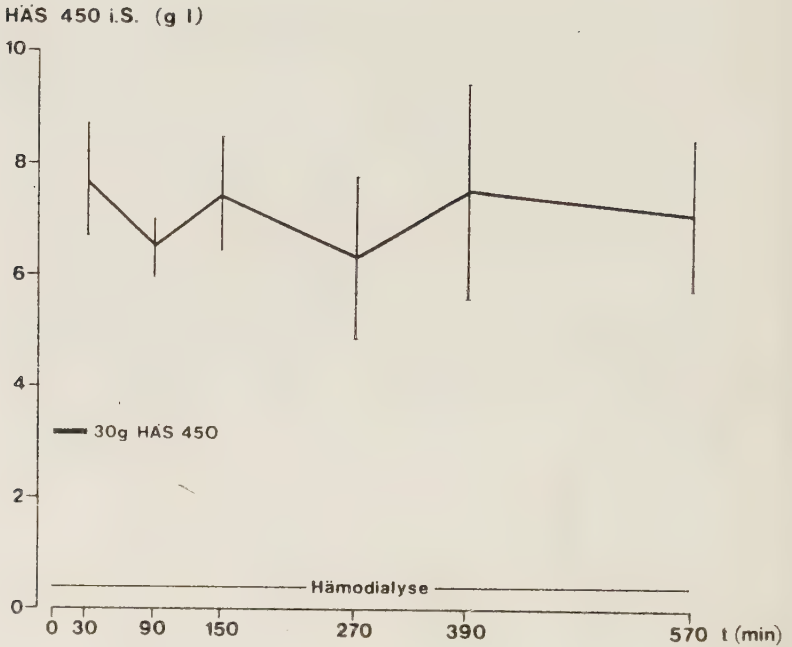


Abbildung 7:

HÄS-Konzentration i. S. bei 8 Patienten während einer Hämodialyse nach Infusion von 500 ml 6% HÄS 450/0,7(30g).

4. DISKUSSION

4.1. Ausscheidung von Hydroxyäthylstärke bei Patienten mit unterschiedlicher Nierenfunktion

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ($GFR > 90 \text{ ml/min}$) betrug die Urinausscheidung in den ersten 12 Stunden im Mittel 12%, in der 12.-24. Stunde 4,6% und in der 24.-48. Stunde 4,9%. Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ($GFR = 31-60 \text{ ml/min}$) war die H^2S -Ausscheidung im Urin nicht erniedrigt. Dies dürfte mit der großen Leistungsreserve der Nieren zu erklären sein und zeigte sich auch für die kolloidalen Plasmaersatzmittel Dextran 40 und isozyanatvernetzte Gelatine(5). Unterhalb einer GFR von 30 ml/min nahm die H^2S -Ausscheidung im Urin kontinuierlich mit der Nierenfunktion ab, wobei jedoch vorwiegend die Exkretion während der ersten 12 Stunden von der Nierenfunktion abhing. Die Ausscheidung von Hydroxyäthylstärke im Urin während der dritten Sammelperiode zwischen der 24. und 48. Stunde zeigte bei Patienten mit einer GFR zwischen 2 und 117 ml/min keinen signifikanten Unterschied. Möglicherweise wird in diesem Zeitraum die renale H^2S -Ausscheidung nicht mehr durch die glomeruläre Filtrationsrate, sondern durch die intravasale enzymatische Fraktionierung der hochmolekularen Hydroxyäthylstärkepartikel in kleine, nierengängige Bruchstücke limitiert. Bei den Patienten mit einer GFR unter 2 ml/min , die chronisch hämodialysiert wurden, nahm die H^2S -Ausscheidung allerdings in allen Sammelperioden deutlich ab.

Metcalf(12) fand bei seiner Untersuchung eine höhere renale Elimination von Hydroxyäthylstärke nach Infusion von 1000 ml Hydroxyäthylstärke. Er fand nach 12 Stunden 32,2%, nach 24 Stunden 39,3% und nach 48 Stunden 46,8% der zugeführten Hydroxyäthylstärkemenge im Urin. Ein Vergleich wird dadurch erschwert, daß der Hydroxyäthylierungsgrad der infundierten Stärke nicht angegeben wird. Thompson et al.(17) fanden nach Infusion von 500 ml H₂S 450/0,7 nach 24 Stunden 20% der zugeführten Menge im Urin wieder. Dieser Wert entspricht in etwa unseren Befunden. Untersuchungen über die Hydroxyäthylstärkeelimination bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion liegen in der Literatur nicht vor.

Tierexperimentelle Untersuchungen eignen sich nicht zum Vergleich, da der Grad der renalen Hydroxyäthylstärkeexkretion speziesabhängig ist. Bei Mäusen finden sich im 6 h-Urin 25%, bei Hunden dagegen 75% der zugeführten Hydroxyäthylstärkemenge(1). Der Grund für diese Unterschiede kann in einer unterschiedlichen Nierenschwelle oder in einer unterschiedlichen Aktivität der Serumamylase liegen. Challis et al.(3) fanden beispielsweise beim Hund das 10-20 fache der menschlichen Amylaseaktivität.

4.2. Eliminationshalbwertszeit von Hydroxyäthylstärke bei Patienten mit unterschiedlicher Nierenfunktion

Die Eliminationshalbwertszeit von H₂S 450/0,7 blieb bei nierengesunden Patienten, bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (GFR = 30-60 ml/min) und bei Patienten mit einer GFR von 2-10 ml/min nahezu unverändert. Ein Grund hierfür dürfte sein, daß nur ein relativ kleiner Anteil der zugeführten Hydroxyäthylstärke renal eliminiert wird.

Bei Patienten mit einer GFR zwischen 2 und 30 ml/min nahm die renal ausgeschiedene Hydroxyäthylstärkemenge zwar ab, aber die Eliminationshalbwertszeit blieb unverändert. Möglicherweise werden bei diesem Grad der Niereninsuffizienz extrarenale Eliminationsmechanismen vermehrt in Anspruch genommen. Wir fanden bei diesen Patienten einen höheren Wert der Serumamylaseaktivität.

Thompson et al. fanden bei tierexperimentellen Untersuchungen, daß die nicht renal eliminierte Hydroxyäthylstärke vorübergehend im retikuloendothelialen System der Leber, Milz und Lymphknoten sowie in Leberparenchymzellen und Nierentubuli aufgenommen und dann weiter eliminiert wird(17). Die Ausscheidung über die Faeces, die beim Menschen bisher nicht untersucht wurde, dürfte in der Gesamtelimination quantitativ eine Rolle spielen. Beim Hund ließen sich 24 Stunden nach Hydroxyäthylstärkegabe 17,2% und nach 3 Wochen insgesamt 52,8% der zugeführten Menge in den Faeces nachweisen(1). Dementsprechend fand sich im retikuloendothelialen System 6 Tage nach der letzten Hydroxyäthylstärkeapplikation nur noch wenig und nach 30 Tagen keine Hydroxyäthylstärke mehr(17). Ein Abbau zu Glucose und CO₂ findet für Hydroxyäthylstärke nur in unbedeutendem Maße statt(1).

Die Eliminationshalbwertszeit lag bei allen nichtdialysierten Patienten bei ca. 1,5 Tagen. Bei den Patienten, die für die Heimdialyse vorgesehen waren und zur Zeit der Untersuchung für die Heimdialyse ausgebildet wurden, war die Eliminationshalbwertszeit auf 2 Tage verlängert. Die GFR dieser Patienten war kaum höher als die GFR der Zentrumsdialysepatienten, deren Eliminationshalbwertszeit auf 3,7 Tage verlängert war. Diese beträchtliche Zunahme der Eliminationshalbwertszeit gegenüber den Heimdialysepatienten ist nicht durch den geringen Unterschied in der GFR zu erklären. Die renale Elimination von Hydroxyäthylstärke ist bei diesem Grad der Niereninsuffizienz quantitativ ohnehin unbedeutend. Es fanden sich bei einer GFR von $1,6 \pm 0,19$ ml/min im 48 h-Urin lediglich 3% der zugeführten Hydroxyäthylstärkemenge. Der Unterschied in der Eliminationshalbwertszeit zwischen den Heimdialyse- und den Zentrumsdialysepatienten dürfte am ehesten in einer veränderten extrarenalen Elimination liegen. Möglicherweise kommt es mit zunehmender Dialyседauer, die bei unseren Heimdialysepatienten weniger als 3 Monate und bei den Zentrumsdialysepatienten im Durchschnitt $58,2 \pm 5,2$ Monate betrug, zur Zunahme der Störung der Clearancefunktion des retikuloendothelialen Systems, wie dies für die Urämie bekannt ist(10).

6 der 8 Zentrumsdialysepatienten hatten bereits eine Australia-Antigen positive Hepatitis durchgemacht. Möglicherweise war infolge der Lebererkrankung die Eliminationsfunktion des RES zusätzlich gestört. Wider Erwarten hat die Nierenfunktion also insgesamt einen geringen Einfluß auf die Eliminationshalbwertszeit der von uns untersuchten Hydroxyäthylstärke. Nur bei den Hämodialysepatienten ($GFR < 2 \text{ ml/min}$) und hier vor allem bei schon längerer Dialysebehandlung, kommt es wahrscheinlich infolge zusätzlicher Störung extrarenaler Eliminationsmechanismen zur Zunahme der Eliminationshalbwertszeit von Hydroxyäthylstärke.

4.3. Einfluß der Serumamylase auf die Elimination von Hydroxyäthylstärke

Wir fanden unabhängig von der Nierenfunktion bei allen Patienten eine Erhöhung der Serumamylase nach Infusion von Hydroxyäthylstärke. Die Erhöhung erfolgte im Mittel auf das Doppelte des Ausgangswertes und erreichte ihr Maximum zwischen der 12. und 24. Stunde nach Infusionsbeginn. Köhler et al.(6) fanden, daß diese Erhöhung auf der Bildung eines Enzym-Substrat-Komplexes zwischen Serumamylase und Hydroxyäthylstärke beruht. Dieser Enzym-Substrat-Komplex wird aufgrund seiner Größe nur verzögert eliminiert und führt dadurch zu einer Erhöhung der Serumamylaseaktivität. Diese Makroamylase stellt einen lockeren Komplex mit voller enzymatischer Aktivität dar und ist nur bei sehr hohen Hydroxyäthylstärkekonzentrationen, die in vivo nicht erreicht werden, geringgradig gehemmt(7). Die Bildung des Amylase-Hydroxyäthylstärke-Komplexes hat sowohl für Enzym, als auch für Substrat kinetische Folgen. Einerseits kommt es zum Rückgang der physiologischen Amylaseausscheidung im Urin mit ansteigender Amylaseaktivität im Serum, andererseits dürften auch die geringe Urinausscheidung und die lange Verweildauer auch niedermolekularer Hydroxyäthylstärkeanteile durch diese Komplexbildung mitbestimmt sein(7).

Die Hyperamylasämie trat bei allen Patienten, unabhängig von der Nierenfunktion auf. Zwischen der glomerulären Filtrationsrate und dem maximalen Anstieg der Serumamylase konnte kein Zusammenhang gefunden werden. Die länger persistierende Hyperamylasämie bei Niereninsuffizienz nach einmaliger Applikation von Hydroxythylstärke läßt sich durch das Auftreten des Amylase-Hydroxythylstärke-Komplexes, der zum Teil renal eliminiert wird, erklären. Zwischen der Eliminationshalbwertszeit von Hydroxythylstärke und der Serumamylase vor Infusionsbeginn bestand andererseits keine signifikante Korrelation. Anhand dieser Untersuchung läßt sich demnach nicht sagen, ob eine primär hohe Amylaseaktivität die Hydroxythylstärkeelimination begünstigt, oder aber infolge der Enzym-Substrat-Komplexbildung eher verzögert.

4.4. Die wiederholte Gabe von Hydroxyäthylstärke

Da bei der chronischen Hämodialysebehandlung unter Umständen eine wiederholte Applikation eines kolloidalen Plasmaersatzmittels erforderlich werden kann, ist es wichtig zu wissen, ab welcher Dosierung mit einer Kumulation zu rechnen ist. Bei den Zentrumsdialysepatienten kam es nach Gabe von 2 x wöchentlich 30 g Hydroxyäthylstärke zur kontinuierlichen Zunahme der Hydroxyäthylstärkekonzentration im Serum. Nach 4 Wochen wurden Konzentrationen zwischen 14 und 20 g/l erreicht, die in keinem Fall zu Nebenwirkungen führten. Bei dem Plasmaersatzmittel Dextran 40 wurde bei Konzentrationen von 20 g/l eine erhöhte Blutungsneigung beobachtet(8).

Mit den einzelnen Infusionen von 6% H₂S 450/0,7 nahm die Eliminationshalbwertszeit auch zu. Die wesentliche Ursache hierfür dürfte sein, daß schlecht eliminierbare Moleküle, d. h. hochmolekulare und vor allem "hochhydroxyäthylierte" Anteile zunehmend retiniert werden, so daß der Organismus nach mehreren Infusionen mit einem veränderten, schwer eliminierbaren Molekulargewichtsgemisch fertig werden muß. Eine hochdosierte, wiederholte Applikation der vorliegenden Substanz ist deshalb nicht zu empfehlen. Dies entspricht auch einer Untersuchung bei gesunden Probanden, die noch nach 16 Wochen nach einmaliger Applikation von H₂S 450/0,7 eine geringe H₂S-Konzentration im Serum aufwiesen(2). Eine verzögerte H₂S-Elimination nach hochdosierter Applikation zeigt sich auch im Tierexperiment(11).

Bei der Gabe von 30 g HÄS 450/0,7 kam es auch bei terminaler Niereninsuffizienz zu keiner wesentlichen Kumulation. Diese Dosis dürfte bei terminaler Niereninsuffizienz der Erhaltungsdosis entsprechen, wenn eine wiederholte Gabe erforderlich sein sollte. Da bei terminaler Niereninsuffizienz die Eliminationshalbwertszeit 3,7 Tage beträgt, würde die zweimalige Gabe von 15 g Hydroxyäthylstärke wöchentlich auch der allgemein gültigen Empfehlung Kunins (9) entsprechen, der als Erhaltungsdosis die Hälfte der "üblichen" Initialdosis und als Dosierungsintervall gleichzeitig die Halbwertszeit empfiehlt.

Während der Hämodialyse wird die Elimination der Hydroxyäthylstärke nicht verändert. Im Dialysat ließ sich auch bei sehr hohem Filtrationsdruck keine Hydroxyäthylstärke nachweisen. Wird Hydroxyäthylstärke während der Hämodialyse appliziert, so braucht diese bei der Dosierung nicht berücksichtigt zu werden. Andererseits ist eine Hämodialysebehandlung bei einer Überdosierung von Hydroxyäthylstärke nutzlos.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Bei 43 Patienten, deren GFR zwischen 0 und 117 ml/min lag, wurde nach Infusion von 500 ml 6% Hydroxythylstärke(H²S) 450/0,7 die Hydroxythylstärke im Serum und im Urin(Anthrone-Methode) sowie die α -Amylaseaktivität im Serum bestimmt.

Die kumulative Urinausscheidung von H²S betrug bei nierengesunden Patienten(GFR = 90-117 ml/min) nach 12 Stunden 12%, nach 24 Stunden 17% und nach 48 Stunden 20% der zugeführten Menge. Bei Patienten mit mittelgradiger Niereninsuffizienz(GFR = 31-60 ml/min) fand sich keine Einschränkung der H²S-Exkretion im Urin. Unter einer GFR von 30 ml/min ging dann die H²S-Ausscheidung im 12 h-Urin kontinuierlich zurück.

Es zeigte sich, daß die Eliminationshalbwertszeit von H²S bei Patienten mit einer GFR zwischen 2 und 117 ml/min annähernd unverändert blieb. Sie betrug in diesem glomerulären Filtrationsbereich 1,5 Tage.

Bei Dialysepatienten mit besserer Nierenrestfunktion und einer Dialysedauer unter 3 Monaten(Heimdialysepatienten mit einer GFR = $1,15 \pm 0,19$ ml/min) betrug die H²S-Eliminationshalbwertszeit 2 Tage.

Bei Patienten mit mehrjähriger Dialysedauer(Zentrumsdialysepatienten mit einer GFR = $0,32 \pm 0,15$ ml/min) war sie auf 3,7 Tage verlängert.

Diese Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit der Zentrumsdialysepatienten im Vergleich zu den Heimdialysepatienten ist nicht durch den geringen Unterschied in der Nierenrestfunktion zu erklären, sondern weist auf eine zusätzliche Störung extrarenaler Eliminationsmechanismen bei den Zentrumsdialysepatienten hin, die seit mehreren Jahren h²modialysiert wurden.

Nach einmaliger Applikation von 500 ml 6% H₂S 450/0,7 stieg die Serumamylase infolge der Bildung eines hochmolekularen Enzym-Substrat-Komplexes auf ca. das Doppelte des Ausgangswertes an. Die diagnostische Verwertbarkeit der Serumamylase ist nach einmaliger H₂S-Applikation 3-5 Tage eingeschränkt.

Die zweimal wöchentliche Infusion von 30 g Hydroxyäthylstärke führte bei Dialysepatienten (GFR < 0,5 ml/min) zum Anstieg der H₂S-Konzentration i. S. auf ca. 20 g/l und der Serumamylaseaktivität auf über 500 U/l. Nebenwirkungen wurden dabei nicht beobachtet. Bei Dialysepatienten kommt es nach Gabe von 1 x 30 g, bzw. 2 x 15 g H₂S 450/0,7 wöchentlich über einen Zeitraum von 6 Wochen zu keiner wesentlichen Kumulation. Eine Elimination der Hydroxyäthylstärke durch die Hämodialyse findet nicht statt.

6. LITERATUR / VERZEICHNIS

- 1 Bogan, R. K., Galle, G. R., Walton, R. P.:
Fate of ^{14}C -labeled hydroxyethyl starch in animals.
Toxicol. Appl. Pharmacol. 15, 206 (1969)
- 2 Boon, J. C., Jesch, F., Ring, J., Messmer, K.:
Intravascular persistence of hydroxyethyl starch
in man.
Eur. Surg. Res. 8, 497 (1976)
- 3 Challis, T. W., Reid, L. C., Hinton, J. W.:
Study of some factors which influence the level
of serum amylase in dogs and humans.
Gastroenterology 33, 819 (1957)
- 4 Fiegel, P., Höffler, D., Müller, D., Horbach, L.:
Die ^{51}Cr -EDTA-Totalclearance in der klinischen
Routine.
In: Aktuelle Probleme der Dialyseverfahren und der
Niereninsuffizienz, pp. 372-378.
Friedberg: C. Bindernagel (1971)
- 5 Köhler, H., Kirch, W., Höffler, D., Koeppel, P.:
Pharmakokinetik und Dosierung von Dextran 40 in
Abhängigkeit von der Nierenfunktion.
Klin. Wochenschr. 52, 1111 (1974)
- 6 Köhler, H., Kirch, W., Horstmann, H. J.:
Hydroxyethyl starch-induced macroamylasemia.
Int. J. Clin. Pharmacol. 15, 429 (1977)

- 7 Köhler, H., Kirch, W., Weihrauch, T. R.,
Prellwitz, W., Horstmann, H. J.:
Macroamylasemia after treatment with hydroxyethyl
starch.
Eur. J. Clin. Invest. 7, 205 (1977)
- 8 Köhler, H., Weihrauch, T. R., Fiegel, P.,
Kirch, W., Höffler, O.:
Dosierung und Elimination von Dextran 40 bei
Hämodialysepatienten.
Klin. Wochenschrift 53, 523 (1975)
- 9 Kunin, C. M.:
A guide to use antibiotics in patients with renal
disease.
Ann. Intern. Med. 67, 151 (1967)
- 10 Lemperle, G., Denk, S.:
Die Resistenzlage chirurgischer Patienten.
Therapiewoche 20, 1268 (1970)
- 11 Lindblad, G., Falk, J.:
Konzentrationsverlauf von Hydroxyäthylstärke und
Dextran in Serum und Lebergewebe von Kaninchen und
die histopathologischen Folgen der Speicherung von
Hydroxyäthylstärke.
Infusionstherapie 3, 301 (1976)
- 12 Metcalf, W., Papadopoulos, A., Tufaro, R., Barth, A.:
A clinical physiologic study of hydroxyethyl starch.
Surg. Gynecol. Obstet. 131, 255 (1970)

- 13 Milutinovic, J., Cutler, R. E., Hoover, P.,
Meijssen, B., Scribner, B. H.:
Measurement of residual glomerular filtration rate
in the patient receiving repetitive hemodialysis.
Kidney Int. 3, 185 (1975)

- 14 Richterich, R.:
Klinische Chemie. 3. Auflage, pp. 261-262 und
pp. 444-446. Basel: Karger 1971

- 15 Street, H. V., Close, J. R.:
Determination of amylase activity in biological
fluids.
Clin. chim. Acta 1, 256 (1956)

- 16 Thompson, W. L., Britton, J. J., Walton, R. P.:
Persistence of starch derivatives and dextran
when infused after hemorrhage.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 136, 125 (1962)

- 17 Thompson, W. L., Fukushima, T., Rutherford, R. B.,
Walton, R. P.:
Intravascular persistence, tissue storage, and excretion
of hydroxyethyl starch.
Surg. Gynecol. Obstet. 131, 965 (1970)

- 18 Wiedersheim, M.:
An investigation of oxyethylstarch as a new plasma
expander in animals.
Arch. Int. Pharmacodyn. 111, 333 (1957)

Herrn Professor Dr. H. Köhler danke ich für die Überlassung des Themas. Ich bin ihm sehr dankbar für die Hilfe und Ratschläge bei der Durchführung und Ausarbeitung dieser Arbeit.

Herrn Professor Dr. A. Distler danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Frau Diplom-Mathematikerin D. Müller aus dem Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universitätskliniken Mainz danke ich für die Unterstützung in der Berechnung der Hydroxythylsterke-Halbwertzeiten und für die Beratung in statistischen Fragen.

Lebenslauf

Als zweites von drei Kindern des kaufmännischen Angestellten Siegbert Vogt und seiner Ehefrau Hildegard Vogt, geb. Knußmann wurde ich am 2. Oktober 1953 in Mainz geboren.

An Ostern 1960 wurde ich in die Grundschule in Sechtolsheim eingeschult.

Ab 1964 besuchte ich das Gymnasium in Alzey.

Am 17. September 1966 verstarb mein Vater.

Ab Mai 1967 besuchte ich das Maria Ward-Gymnasium in Mainz. Im Mai 1972 bestand ich dort das Abitur.

Zum Wintersemester 1972/73 begann ich an der Mainzer Johannes Gutenberg-Universität das Medizinstudium.

Die Ärztliche Vorprüfung bestand ich am 27. 8. 1974 in Mainz, den ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung am 29. 8. 1975, den zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung am 26. 8. 1977.

Danach absolvierte ich vom 1. Oktober 1977 bis zum 1. Oktober 1978 das Praktische Jahr am Krankenhaus der Barmherzigen Brüder in Trier.

Dort bestand ich am 10. Oktober 1978 den schriftlichen und am 26. Oktober 1978 den mündlichen Teil des dritten Abschnittes der Ärztlichen Prüfung.

Am 15. November 1978 erhielt ich die Approbation.

Druck: Reinartz

Copier- und Offset-Center

Gaustraße 16, Telefon 06131/93870 + Kirschgarten 3, Telefon 06131/96202
6500 Mainz

